



(19) Országkód:

HU

MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

213 266 B

(21) A bejelentés ügyszám: 1347/91

(22) A bejelentés napja: 1991. 04. 23.

(30) Elsőbbségi adatok:

208 662/90 1990. 08. 06. JP

413 679/90 1990. 12. 24. JP

264 579/90 1990. 10. 01. JP

141 942/90 1990. 05. 30. JP

113 148/90 1990. 04. 27. JP

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C 07 D 235/26

C 07 D 235/28

C 07 D 235/30

C 07 D 403/10

C 07 D 401/04

C 07 D 413/04

C 07 D 401/14

C 07 D 405/14

A 61 K 31/415

C 07 D 403/04

C 07 D 403/14

C 07 D 405/12

C 07 D 413/14

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1997. 04. 28.

(72) Feltalálók:

Kato, Takeshi, Osaka (JP)  
Naka, Takehiko, Hyogo (JP)  
Nishikawa, Kohei, Kyoto (JP)

(73) Szabadalmaz:

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka (JP)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54)

Eljárás benzimidazolszármazékok és az ezeket tartalmazó  
gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány az új (I) általános képletű benzimidazol-  
származékok, gyógyászati célra alkalmas sóik, valamint  
az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készit-  
mények előállítására vonatkozik – a képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, adott esetben halogénatom-  
mal helyettesített alkilcsoport vagy alkenilcsoport;

R<sup>2</sup> jelentése karboxil-, alkoxi-karbonil-, ciano- vagy  
adott esetben trifenil-metil-csoporttal helyettesített  
5-tetrazolilcsoport;

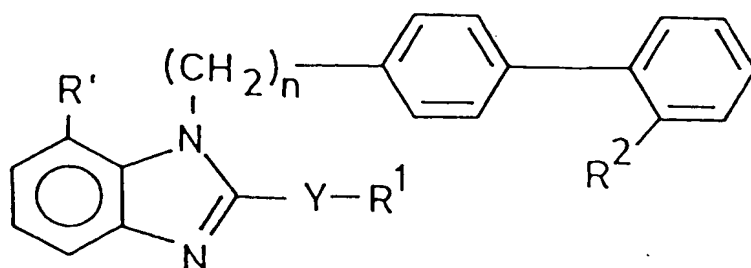
R<sup>3</sup> jelentése karboxilcsoport vagy adott esetben alkil-  
csoportján helyettesített alkoxi-karbonil-csoport;

Y jelentése –O–, –S(O)<sub>m</sub> vagy –NR<sup>4</sup>–, ahol m értéke  
0, vagy 1 és R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom vagy alkil-  
csoport; vagy

YR<sup>1</sup> együtt piperidino-, piperazino-, pirrolidino- vagy  
morfolinocsoportot alkot;

n értéke 1 vagy 2.

Ezek a vegyületek angiotenzin II antagonisták aktivi-  
tással és vérnyomáscsökkentő aktivitással bírnak, így a  
keringési rendszer megbetegedéseinek, például magas  
vérnyomásnak, szívbetegedéseknek (például hiper-  
kardiának, szívelégtelenségnek, szívinfarktusnak), guta-  
ütésnek, agyi apoplexiának és nefritisznek a kezelésében  
hatásos szerek.



(I)

A leírás terjedelme: 54 oldal (ezen belül 21 lap ábra)

BEST AVAILABLE COPY

HU 213 266 B

Megjegyezzük, hogy a fenti példák természetesen a találmány oltalmi körén belül szabadon változtathatók, lényegében azonos eredmények érhetők el.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati célra alkalmas sók előállítására, – a képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–7 szénatomos alkenilcsoport vagy 2–6 halogénatommal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport;

$R^2$  jelentése karboxilcsoport, (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, ciano- vagy 5-tetrazolilcsoport, mely utóbbi egy trifenil-metil-csoporttal lehet helyettesítve;

Y jelentése  $-O-$ ,  $-S(O)_m-$  vagy  $-NR^4-$ , ahol m értéke 0 vagy 1 és  $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport; vagy

$YR^1$  együtt piperidino- piperazino-, pirrolidino- vagy morfolinocsoportot alkot;

n értéke 1 vagy 2; és

$R'$  jelentése karboxilcsoport vagy (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, amelynek alkilrésze adott esetben 2–7 szénatomos alkanoil-oxi-, (3–7 szénatomos cikloalkoxi)-karbonil-oxi-, (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-oxi-, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il-, (3–7 szénatomos cikloalkil)-karbonil-oxi-, cinnanoil-oxi- vagy benzoil-oxi-csoporttal helyettesített –

*azzal jellemezve, hogy*

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$ ,  $R'$  és Y jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R^2$ , és n jelentése a tárgyi körben megadott, Z jelentése halogénatom –, vagy

b) az Y helyettesítőként oxigén- vagy kénatomot vagy  $-NH-$  csoportot,  $R^1$  jelentésében hidrogénatomot vagy 1–7 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – (1–7 szénatomos alkil)-ortokarbonáttal vagy tioortokarbonáttal, karbonilező vagy tiokarbonilező reagenssel vagy (1–7 szénatomos alkil)- vagy alkálifém-izotiocianáttal reagáltatunk, vagy

c) egy (V') általános képletű vegyületet – a képletben Z jelentése halogénatom, a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott – egy  $HYR^1$  általános képletű reagenssel vagy fémsójával reagáltatunk – a képletben a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott –, vagy

d) az Y helyettesítőként  $-NH-$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására – a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyületen – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – kénelvonás mellett gyűrűzárást hajtunk végre;

és kívánt esetben

i) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I)

általános képletű vegyületet, ahol  $R^2$  jelentése ciano-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, azidálunk, vagy

ii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R'$  és/vagy  $R^2$  jelentése karboxilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  és/vagy  $R^2$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, hidrolizálunk, és/vagy

iii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^4$  jelentése hidrogénatomtól eltérő, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^4$  jelentése hidrogénatom, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, alkilezünk vagy alkenilezünk és/vagy

iv) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, tritil-halogeniddel reagáltatunk, vagy

v) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületről, ahol  $R^2$  jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, a védőcsoportot eltávolítjuk, és/vagy

vi) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R'$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  jelentése egy másik, adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, átsztereizünk, vagy

vii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R'$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  jelentése karboxilcsoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, észtereizünk, és/vagy

viii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Y jelentése  $-SO-$  csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol Y jelentése kénatom, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, oxidálunk, és/vagy

ix) egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1991. 04. 23.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-etoxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-benzimidazol-7-karbonsav és gyógyászati célra alkalmas sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 04. 23.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(ciklohexil-oxi)-karbonil-oxi-etil-2-etoxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-benzimidazol-7-karboxilát vagy gyó-

A példa száma	A (2) általános képletben				Radioreceptor vizsgálat		Presszor válasz Δ II-re (p o) 3 mg/kg
					1 · 10 <sup>-7</sup>	1 · 10 <sup>-6</sup>	
	R <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	mól/l		
35.	Pr	-S-	Tet	-COOEt	7	32	NV <sup>b)</sup>
36.	Me	-S-	Tet	-COOH	51	82	+++
37.	Et	-S-	Tet	-COOH	41	80	+++
38.	Pr	-S-	Tet	-COOH	6	50	+++
39.	Et	-O-	Tet	-COOMe	58	89	+++
40.	Et	-NH-	Tet	-COOEt	54	83	+++
41.	Pr	-NH-	Tet	-COOEt	45	57	NV <sup>b)</sup>
43.	Et	-O-	Tet	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COOCH}_2\text{OCiBu} \end{array}$	74	94	+++
44.	Et	-O-	Tet	(c) képletű csoport	32	77	+++
45.	Me	-O-	Tet	-COOMe	17	67	+++
46.	Me	-O-	Tet	-COOH	66	88	+++
47.	Et	-NH-	Tet	-COOH	84	96	+++
48.	Pr	-NH-	Tet	-COOH	67	92	+
49.	Et	-O-	Tet	(d) képletű csoport	66	91	+++
50.	Et	-O-	Tet	-COOCH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	63	92	+++
51.	Et	-O-	Tet	-COOCH <sub>2</sub> COEt	44	84	+++
52.	Et	-O-	Tet	-COOCH <sub>2</sub> OCOPr	48	84	+++
53.	Et	-O-	Tet	-COOCH <sub>2</sub> OCOiPr	55	85	+++
54.	Et	-O-	Tet	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\   \quad \parallel \\ -\text{COOCH} - \text{OCOEt} \end{array}$	42	81	+++
55.	Et	-O-	Tet	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\   \quad \parallel \\ -\text{COOCH} - \text{OCCH}_3 \end{array}$	63	91	+++
56.	Et	-O-	Tet	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\   \quad \parallel \\ -\text{COOCH} - \text{OCOiPr} \end{array}$	31	76	+++
57.	Me	-NH-	Tet	-COOH	41	79	NV <sup>b)</sup>
58.	Et	-O-	Tet	(e) képletű csoport	55	84	+++
59.	Et	-O-	Tet	(f) képletű csoport	37	69	+++
60.	Et	-O-	Tet	(g) képletű csoport	44	81	+++
61.	Et	-O-	Tet	(h) képletű csoport	54	89	+++
62.	Et	-NH-	Tet	-COOCH <sub>2</sub> OCOiBu	48	87	+++
63.	Et	-NH-	Tet	(c) képletű csoport	19	61	+++

a) +++ ≥ 70% &gt; ++ ≥ 50% ≥ + &gt; 30% &gt; -

b) NV - nem vizsgáltuk

gyászati célra alkalmas sójának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 04. 23.)

4. Eljárás stabil C-típusú 1-(ciklohexil-oxi-karbonil-oxi)-etil/-2-etoxi-1-[-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il/-metil]-benzimidazol-7-karboxilát kristály előállítására, amely kristály az alábbi rácsnyílásokkal rendelkezik:

0,35 nm; közepes  
0,37 nm; gyenge  
0,38 nm; közepes  
0,40 nm; közepes  
0,41 nm; gyenge  
0,43 nm; gyenge  
0,44 nm; közepes  
0,46 nm; közepes  
0,48 nm; közepes  
0,51 nm; közepes  
0,52 nm; gyenge  
0,69 nm; gyenge  
0,76 nm; gyenge  
0,88 nm; közepes  
0,90 nm; erős  
1,59 nm; gyenge.

*azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított 1-(ciklohexil-oxi-karbonil-oxi)-etil/-2-etoxi-1-[-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il/-metil]-benzimidazol-7-karboxilát bepárolt maradékát, amorf porát vagy C-típusú elterő kristályát megfelelő oldószerrel keverjük.

(Elsőbbsége: 1991. 04. 23.)

5. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1-4. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját – a képletben a helyettesítők jelentése az 1-4. igénypontokban megadott – gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal gyógyászati készítménnyé formáljuk. (Elsőbbsége: 1991. 04. 23.)

6. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati célra alkalmas sóik előállítására, – a képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkilcsoport, 2-7 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-6 halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport;

$R^2$  jelentése karboxilcsoport, (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, ciano- vagy 5-tetrazolilcsoport, mely utóbbi egy trifenil-metil-csoporttal lehet helyettesítve;

Y jelentése  $-O-$ ,  $-S(O)_m-$  vagy  $-NR^4-$ , ahol m értéke 0 vagy 1 és  $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1 vagy 2; és

$R'$  jelentése karboxilcsoport vagy (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, amelynek alkil része adott esetben 2-7 szénatomos alkanoil-oxi-, (3-7 szénatomos cikloalkoxi)-karbonil-oxi-, (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-oxi-, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-karbonil-oxi-, cinamoil-oxi- vagy benzoil-oxi-csoporttal helyettesített – *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$ ,  $R'$  és Y jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R^2$  és n jelentése a tárgyi körben megadott, Z jelentése halogénatom –, vagy

b) az Y helyettesítőként oxigén- vagy kénatomot vagy  $-NH-$  csoportot,  $R^1$  jelentésében hidrogénatomot vagy 1-7 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű vegyületek – ahol a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – (1-7 szénatomos alkil)-ortokarbonáttal vagy tioortokarbonáttal, karbonilező vagy tiokarbonilező reagenssel vagy (1-7 szénatomos alkil)- vagy alkálifém-izotiocianáttal reagáltatunk, vagy

c) az Y helyettesítőként  $-NH-$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására – a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyületen – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – kénelvonás mellett gyűrűzárást haj-

tunk végre;

és kívánt esetben

i) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^2$  jelentése ciano-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, azidálunk, vagy

ii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R'$  és/vagy  $R^2$  jelentése karboxilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  és/vagy  $R^2$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, hidrolizálunk, és/vagy

iii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^4$  jelentése hidrogénatomtól eltérő, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^4$  jelentése hidrogénatom, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve  $Y-NR_4-$  jelentését, alkilezünk vagy alkenilezünk vagy/és

iv) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, tritil-halogeniddel reagáltatunk, vagy

v) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületről, ahol  $R^2$  jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy/és

vi) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R'$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  jelentése karboxilcsoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, észterezünk, és/vagy

vii) egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 01.)

7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 6. igénypont szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját – a képletben a helyettesítők jelentése az 6. igénypontban megadott – gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal gyógyászati készítménnyé formáljuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 01.)

8. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati célra alkalmas sóik előállítására, – a képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–7 szénatomos alkenilcsoport vagy 2–6 halogénatommal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport;

$R^2$  jelentése karboxilcsoport, (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, ciano- vagy 5-tetrazolilcsoport, mely utóbbi egy trifenil-metil-csoporttal lehet helyettesítve;

Y jelentése  $-O-$ ,  $-S(O)_m-$  vagy  $-NR^4-$ , ahol m értéke 0 vagy 1 és  $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1 vagy 2; és

$R'$  jelentése karboxilcsoport vagy (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, amelynek alkil része adott esetben 2–7 szénatomos alkanoil-oxi-, (3–7 szénatomos cikloalkoxi)-karbonil-oxi-, (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-oxi- vagy 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il-csoporttal helyettesített *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$ ,  $R'$  és Y jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R^2$ , és n jelentése a tárgyi körben megadott, Z jelentése halogénatom –, vagy

b) az Y helyettesítőként oxigén- vagy kénatomot vagy  $-NH-$  csoportot,  $R^1$  jelentésében hidrogénatomot vagy 1–7 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – (1–7 szénatomos alkil)-ortokarbonáttal vagy tioortokarbonáttal, karbonilező vagy tiokarbonilező reagenssel vagy (1–7 szénatomos alkil)- vagy alkálifém-izotiocianáttal reagáltatunk, vagy

c) az Y helyettesítőként  $-NH-$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására – a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyületen – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – kénelvonás mellett gyűrűzárást hajtunk végre;

és kívánt esetben

i) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^2$  jelentése ciano-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, azidálunk, vagy

ii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^2$  jelentése karboxilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  és/vagy  $R^2$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, hidrolizálunk, és/vagy

iii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^4$  jelentése hidrogénatomtól eltérő, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^4$  jelentése hidrogénatom, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve Y  $-NR^4-$  jelentését, alkilezünk vagy alkenilezünk, vagy/és

iv) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, tritil-halogeniddel reagáltatunk, vagy

v) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületről, ahol  $R^2$  jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy/és

vi) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R'$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  jelentése karboxilcsoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, észterezünk, és/vagy

vii) egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1990. 08. 06.)

9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 8. igénypont szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját – a képletben a helyettesítők jelentése a 8. igénypontban megadott – gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal gyógyászati készítménnyé formáljuk.

(Elsőbbsége: 1990. 08. 06.)

10. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati célra alkalmas sóik előállítására, – a képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–7 szénatomos alkenilcsoport vagy 2–6 halogénatommal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport;

$R^2$  jelentése karboxilcsoport, (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, ciano- vagy 5-tetrazolilcsoport, mely utóbbi egy trifenil-metil-csoporttal lehet helyettesítve;

Y jelentése  $-O-$ ,  $-S(O)_m-$  vagy  $-NR^4-$ , ahol m értéke 0 vagy 1 és  $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1 vagy 2; és

$R'$  jelentése karboxilcsoport vagy (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, amelynek alkil része adott esetben 2–7 szénatomos alkanoil-oxi-, (3–7 szénatomos cikloalkoxi)-karbonil-oxi- vagy (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal helyettesített – *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$ ,  $R'$  és Y jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R^2$ , és n jelentése a tárgyi körben megadott, Z jelentése halogénatom –, vagy

b) az Y helyettesítőként oxigén- vagy kénatomot vagy -NH- csoportot, R<sup>1</sup> jelentésében hidrogénatomot vagy 1-7 szénatomos alkilesőportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – (1-7 szénatomos alkil)-ortokarbonáttal vagy tioortokarbonáttal, karbonilező vagy tiokarbonilező reagenssel vagy (1-7 szénatomos alkil)- vagy alkálifém-izotiocianáttal reagáltatunk, vagy

c) az Y helyettesítőként -NH- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására – a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyületet – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – kénelvonás mellett gyűrűzárást hajtunk végre;

és kívánt esetben

i) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására ahol R<sup>2</sup> jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>2</sup> jelentése ciano-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott; azidálunk, vagy

ii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>1</sup> és/vagy R<sup>2</sup> jelentése karboxilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>1</sup> és/vagy R<sup>2</sup> jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, hidrolizálunk, és/vagy

iii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>1</sup> és/vagy R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatomtól eltérő, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>1</sup> és/vagy R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve Y -NR<sub>4</sub>- jelentését, alkilezünk vagy alkenilezünk, vagy/és

iv) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>2</sup> jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>2</sup> jelentése tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, tritil-halogeniddel reagáltatunk, vagy/és

v) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>2</sup> jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületről, ahol R<sup>2</sup> jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy/és

vi) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>1</sup> jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>1</sup> jelentése karboxilcsoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, észterezünk, és/vagy

vii) egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1990. 05. 30.)

11. A 10. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati célra alkalmas sóik előállítására, ahol

R<sup>1</sup> jelentése 1-7 szénatomos alkilesőport,

R<sup>2</sup> jelentése cianocsoport vagy 5-tetrazolilesőport, amely egy trifenil-metil-csoporttal lehet helyettesítve;

Y jelentése -O-;

5 n értéke 1; és

R<sup>1</sup> jelentése karboxilcsoport vagy (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, amelynek alkil része adott esetben 2-7 szénatomos alkanoil-oxi- vagy (3-7 szénatomos cikloalkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal helyettesített –, *azzal jellemezve*, hogy

10 egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – (1-7 szénatomos alkil)-ortokarbonáttal reagáltatunk, és kívánt esetben

15 i) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>2</sup> jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>2</sup> jelentése ciano-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, azidálunk, és/vagy

20 ii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>1</sup> jelentése karboxilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>1</sup> jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, hidrolizálunk, és/vagy

25 iii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>2</sup> jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>2</sup> jelentése tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, tritil-halogeniddel reagáltatunk, vagy

30 iv) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>2</sup> jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületről, ahol R<sup>2</sup> jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, a védőcsoportot eltávolítjuk, és/vagy

35 v) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R<sup>1</sup> jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1-7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R<sup>1</sup> jelentése karboxilcsoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, észterezünk, és/vagy

40 vi) egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1990. 05. 30.)

12. A 10. vagy 11. igénypont szerinti eljárás 2-et-oxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il/-metil]-benzimidazol-7-karbonsav és gyógyászati célra alkalmas sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 05. 30.)

13. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására *azzal jellemezve*, hogy a 10-12. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját – a képletben a helyettesítők jelentése a 10-12. igénypontban megadott – gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal gyógyászati készítménnyé formáljuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 30.)

14 Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati célra alkalmas sóik előállítására, – a képletben

$R^1$  jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–7 szénatomos alkenilcsoport vagy 2–6 halogénatommal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport;

$R^2$  jelentése karboxilcsoport, (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, ciano- vagy 5-tetrazolilcsoport, mely utóbbi egy trifenil-metil-csoporttal lehet helyettesítve;

Y jelentése  $-O-$ ,  $-S(O)_m-$  vagy  $-NR^4-$ , ahol m értéke 0 vagy 1 és  $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 1 vagy 2; és

$R'$  jelentése karboxilcsoport vagy (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, amelynek alkil része adott esetben 2–7 szénatomos alkanoil-oxi-, (3–7 szénatomos cikloalkoxi)-karbonil-oxi-, (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal helyettesített – *azzal jellemezve, hogy*

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben  $R^1$ ,  $R'$  és Y jelentése a tárgyi körben megadott – egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben  $R^2$  és n jelentése a tárgyi körben megadott, Z jelentése halogénatom –, vagy

b) az Y helyettesítőként oxigén- vagy kénatomot vagy  $-NH-$  csoportot,  $R^1$  jelentésében hidrogénatomot vagy 1–7 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – (1–7 szénatomos alkil)-ortokarbonáttal vagy tioortokarbonáttal, karbonilező vagy tiokarbonilező reagenssel vagy (1–7 szénatomos alkil)- vagy alkálifém-izotiocianáttal reagáltatunk, vagy

c) az Y helyettesítőként  $-NH-$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására – a többi helyettesítő a tárgyi körben megadott – egy (V) általános képletű vegyületen – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – kénelvonás mellett gyűrűzárást hajtunk végre;

és kívánt esetben

i) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^2$  jelentése ciano-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, azidálunk, vagy

ii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R'$  és/vagy  $R^2$  jelentése karboxilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  és/vagy  $R^2$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, hidrolizálunk, és/vagy

iii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^4$  jelentése hidrogénatomtól eltérő, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$  és/vagy  $R^4$  jelentése hidrogénatom, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, kivéve Y  $-NR_4-$  jelentését, alkilezünk, vagy/és

iv) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületről, ahol  $R^2$  jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, a védőcsoportot eltávolítjuk, és/vagy

v) egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas sójává alakítunk.  
(Elsőbbsége: 1990. 04. 27.)

15. A 14. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati célra alkalmas sóik előállítására, ahol

$R^1$  jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport;

$R^2$  jelentése cianocsoport vagy 5-tetrazolilcsoport, amely egy trifenil-metil-csoporttal lehet helyettesítve;

Y jelentése  $-O-$ ;

n értéke 1; és

$R'$  jelentése karboxilcsoport vagy (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, amelynek alkil része adott esetben 2–7 szénatomos alkanoil-oxi- vagy (3–7 szénatomos cikloalkoxi)-karbonil-oxi-csoporttal helyettesített –, *azzal jellemezve, hogy*

egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – (1–7 szénatomos alkil)-ortokarbonáttal reagáltatunk, és kívánt esetben

i) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R^2$  jelentése ciano-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, azidálunk, és/vagy

ii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R'$  jelentése karboxilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol  $R'$  jelentése adott esetben a tárgyi körben megjelölt módon helyettesített (1–7 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, hidrolizálunk, és/vagy

iii) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^2$  jelentése tetrazol-5-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületről, ahol  $R^2$  jelentése trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazol-5-il-csoport, a többi helyettesítő jelentése a tárgyi körben megadott, a védőcsoportot eltávolítjuk, és/vagy

iv) egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati célra alkalmas sójává alakítunk.  
(Elsőbbsége: 1990. 04. 27.)

16. A 14. vagy 15. igénypont szerinti eljárás /1-(ciklohexil-oxi-karbonil-oxi)-etil/-2-etoxi-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il/-metil]-benzimidazol-7-karboxilát vagy gyógyászati célra alkalmas sójának előállítására, *azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk.*

(Elsőbbsége: 1990. 04. 27.)

17. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy a 14–16. igénypontok bármelyike szerinti előállított (I) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját – a képletben*

adott - gyógyászati célra alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal gyógyászati készítménnyé formáljuk. (Elsőbbsége: 1990. 04. 27.)

18. A 6. igénypont szerinti eljárás /1-(ciklohexil-oxi-karbonil-oxi)-etil/-2-etilamino-1-[2'-(1H-tetrazol-5-

-il)-bifenil-4-il/-metil]-benzimidazol-7-karboxilát és gyógyászati szempontból elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített reagenseket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 12. 24.)



Hungarian Patent  
Office

## NOVELTY SEARCH REPORT

Application No. P0103256

**BEST AVAILABLE COPY**

Category	Identification data of relevant documents	Relevant to claim No.	Classification of the application IPC 6
<p>*</p> <p>A</p>	<p>see the international search report PCT/JP99/03799(WO0003997)</p> <p>HU 213266 B (Takeda Chemical Industries Ltd., JP) 12. 30. 1991 Abstract, claims, general Formula I</p>	<p>...</p> <p>1</p>	<p>C07D23528 A61K 314184 A61P 1100 A61P 3708</p> <p>----- Examined special field IPC 6 -----</p> <p>C07D A61K</p>
<b>Date: 04. 11. 2002</b>		<b>Person performing the search: Dr. D. Rácz</b>	
<p><b>*cited in the Search Report of the PCT application</b> <b>Categories of relevant documents:</b> X: document comprising all the essential features of the examined solution  Y: document comprising all the essential features of the examined solution in combination with one or two other documents  A: document defining the state of art</p>		<p>O: document referring to public use, exploitation, oral communication, exhibition or any other type of disclosure  P: document published prior to the Hungarian filing date but later than the priority date claimed  E: Hungarian patent or utility model specification having an earlier priority date and being published after the priority date of the examined application</p>	<p>D: document cited by applicant as belonging to the state of the art in the examined application  &amp;: document member of the same patent family (analogue)</p>